

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 04164095  
PUBLICATION DATE : 09-06-92

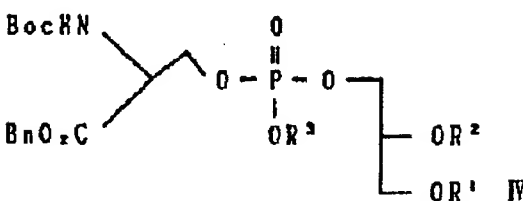
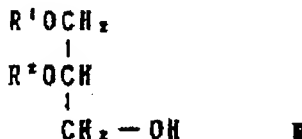
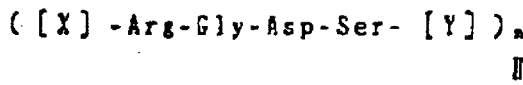
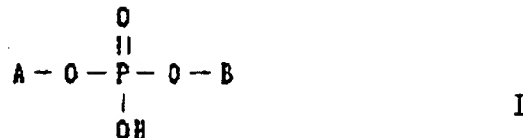
APPLICATION DATE : 26-10-90  
APPLICATION NUMBER : 02289490

APPLICANT : FUJI PHOTO FILM CO LTD;

INVENTOR : MORI HIDETO;

INT.CL. : C07K 7/06 C07K 5/10 C07K 7/08  
C07K 7/10 // A61K 37/02 A61K 37/02  
C12N 5/06 C07K 99:00

TITLE : PEPTIDE DERIVATIVE



ABSTRACT : NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [A is formula II (X and Y are amino acid residues which are absent or present and Gly, Val, etc., when present; n is 1-5); B is hydrophobic organic group; phosphodiester bond linking A to B indicates its binding to amino acid residue having OH in side chain in A] or salts thereof.

USE: Capable of modifying the surface of molecular aggregates such as liposome by a sequence of Arg-Gly-Asp which is an active site sequence of fibronectin that is a cell adhesive protein. The liposome modified with the aforementioned compound is effectively used in inhibiting cancer metastasis, etc.

PREPARATION: A compound expressed by formula III (R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are 8-24C alkyl or acyl) is initially synthesized and then phosphorylated to provide a compound expressed by formula IV (R<sup>3</sup> is phosphoric acid-protecting group; Boc is butoxycarbonyl; Bn is benzyl). Protected amino acids are then successively condensed with the N and C-terminals of the aforementioned compound and the resultant product is subsequently deprotected.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-164095

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成4年(1992)6月9日  
 C 07 K 7/06 ZNA Z 8318-4H  
 5/10 8318-4H  
 7/08 8318-4H  
 7/10 8318-4H  
 // A 61 K 37/02 ACB 8317-4C  
 ADU 8317-4C  
 C 12 N 5/06  
 C 07 K 99:00 7236-4B C 12 N 5/00 E  
 審査請求 未請求 請求項の数 3 (全9頁)

⑮ 発明の名称 ペプチド誘導体

⑯ 特 願 平2-289490

⑰ 出 願 平2(1990)10月26日

⑱ 発 明 者 森 英 登 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フイルム株式会  
 社内

⑲ 出 願 人 富士写真フイルム株式 神奈川県南足柄市中沼210番地  
 会社

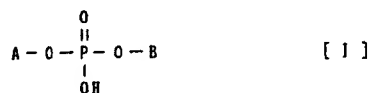
⑳ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外7名

明 細 書

1. 発明の名称 ペプチド誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式〔I〕で表わされるペプチド誘導体またはその生理学的、薬理学的に許容する塩。



式中Aは、式：

(〔X〕-Arg-Gly-Asp-Ser-〔Y〕)。

で表わされるオリゴペプチド残基である。ただし〔 〕は存在するかあるいは存在しないアミノ酸残基を表わし、存在する場合X及びYはGly, Val, Ala, Asn, Pro, Cys及びThr からなる群から選択されるアミノ酸を表わす。X及びYは同じであっても異なってもよい。nは1～5の整数を表わす。

式中Bは疎水性の有機基を表わす。これら2成分を連結するホスホジエステル結合は、A中の、側鎖に水酸基を有するアミノ酸残基に結合していることを表わす。

(2) Bが、炭素数8～24の直鎖または分岐アルキル基である請求項(1)に記載の合成ペプチド誘導体またはその生理学的、薬理学的に許容される塩。ただしBには置換基、不飽和結合、環状構造が含まれていてもよい。

(3) Bが、一般式〔II〕で表わされるグリセロ脂質残基である、請求項(1)に記載の合成ペプチド誘導体またはその生理学的、薬理学的に許容される塩。



ただしR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は炭素数8～24の直鎖または分岐アルキル基またはアシル基であり、置換基、不飽和結合、環状構造が含まれていてもよい。

R'及びR'は同じであっても異なってもよい。  
グリセロールの2位の立体化学に関しては、光  
学活性体でもラセミ体でもよい。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、細胞接着性蛋白質であるフィブロネ  
クチンの活性部位配列である、Arg-Gly-Asp 配列  
を表面に有するリボソームやミセル等の分子集合  
体を形成するのに最適な、Arg-Gly-Asp 配列を有  
するペプチド誘導体に関するものである。

(従来の技術)

フィブロネクチンは細胞-細胞外基質の接着に  
関与するタンパク質であり、血小板凝集やガン転  
移に関係していると考えられている。フィブロネ  
クチンは分子量約25万の巨大分子であるが、レ  
セプターへの結合に必須なのは、Arg-Gly-Asp の  
トリペプチド部分であることが報告されて(Nature,  
309, 30 (1984))以来、このフラグメ  
ントを有するオリゴ(ポリ)ペプチドを用いる研  
究が精力的になされている。

例えば、Arg-Gly-Asp 配列を有する種々の鎖状  
および環状のオリゴペプチドを用いて血小板凝集  
を阻害する方法(高分子学会予稿集(Polymer

Preprints, Japan)、第38巻、3149頁、  
1989年、特開平2-174797号)、Arg-  
Gly-Asp 配列を有するペプチドを細胞移動制御剤  
として用いる方法(特開平2-4716号)、  
Arg-Gly-Asp を固定化した PMMA 膜を細胞接着膜  
として用いる方法(高分子学会予稿集(Polymer  
Preprints, Japan)、第37巻、705頁、  
1988年)が報告されている。さらに、ポリマ  
ーにArg-Gly-Asp を必須構成単位とするペプチド  
を共有結合させ動物細胞培養基体、生体複合人工  
臓器用基体として用いる方法(特開平1-309682  
号、特開平1-305960号)、Arg-Gly-Asp  
Ser 配列を有するポリペプチドを体外血液用血小  
板保護剤として用いる方法が開示されている(特  
開昭64-6217号)。

また、Arg-Gly-Asp 配列を有するオリゴペプチ  
ドあるいはその繰り返し構造を有するポリペプチ  
ドを用いて、ガン転移を制御する方法が知られて  
いる(Int. J. Biol. Macromol.)、第11巻、  
23頁、1989年、同誌、第11巻、226頁、

1989年(Jpn. J. Cancer Res.)第60巻、  
722頁、1989年)。

一方、リボソームやミセル等の分子集合体をド  
ラッグ キャリアーとして用いる方法が多数検討  
されている(例えば、リボソーム、245~271頁、  
南江堂、1988年、キャンサー リサーチ  
(Cancer Res.)第43巻、5328頁、1983  
年、ジャーナル オブ コントロールド リリー  
ス(J. Controlled Release)269頁、1990  
年)。

しかし、リボソーム等の分子集合体形成脂質に  
Arg-Gly-Asp 配列を有するペプチド脂質を用いた  
例は知られていない。

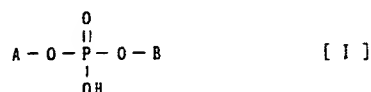
(発明が解決しようとする課題)

そこで本発明の目的は、Arg-Gly-Asp 配列によ  
りリボソームやミセル等の分子集合体の表面を修  
飾するのに最適な、新規ペプチド誘導体及びその  
合成法を提供することである。

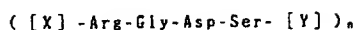
(課題を解決するための手段)

本発明の目的は、下記一般式[1]で表わされ

るペプチド誘導体及びその合成法の完成により達成された。



式中Aは、式：



で表わされるオリゴペプチド残基である。ただし[ ]は存在するかあるいは存在しないアミノ酸残基を表わし、存在する場合X及びYは Gly, Val, Ala, Asn, Pro, Cys 及びThr からなる群から選択されるアミノ酸を表わす。X及びYは同じであっても異なってもよいが、好ましくは、Xが Gly, Yが Proであることが望ましい。nは1～5の整数を表わすが、好ましくは1または2である。

本発明において、アミノ酸はL-、D-、ラセミ体いずれでもよいが、L-アミノ酸が好ましい。

合、環状構造が含まれていてもよい。好ましくは、炭素数は12～18である。置換基としてはアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アリール基、水酸基が挙げられる。不飽和基としては、二重結合、三重結合が挙げられ、同一鎖内に2つ以上を有していてもよい。環状構造としてはシクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、エポキシド等が挙げられる。R'及びR''として鎖状イソプレノイド構造を有するものもまた好ましい。またR'及びR''は同じであっても異なってもよい。グリセロールの2位の立体化学に関しては、光学活性体でもラセミ体でもよい。

本発明のペプチド誘導体は、生理学的・薬理的に許容される塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩あるいは塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩等と塩を形成していてもよい。そのような塩への変換は慣用手段により行うことができる。

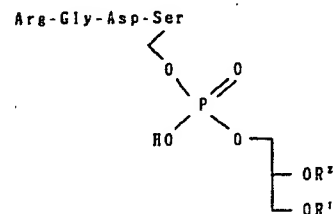
以下に本発明の化合物の好ましい具体例を示す


式中Bは、疎水性の有機基を表わす。具体的には炭素数8～24の直鎖または分岐アルキル基であり、置換基、不飽和結合、環状構造が含まれていてもよい。好ましくは、炭素数は12～18である。置換基としてはアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アリール基、水酸基が挙げられる。不飽和基としては、二重結合、三重結合が挙げられ、同一鎖内に2つ以上を有していてもよい。環状構造としてはシクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、エポキシド等が挙げられる。Bとして鎖状イソプレノイド構造を有するアルキル基もまた好ましい。またBは、一般式[II]で表わされるグリセロ脂質残基であってもよい。

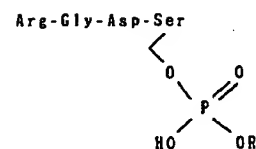


R'及びR''は炭素数8～24の直鎖または分岐アルキル基またはアシル基であり、置換基、不飽和結

が、本発明はこれらになんら限定されるものではない。



- 化合物 (1) R' = R'' = n-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>-  
 (2) R' = R'' = n-C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>CO-  
 (3) R' = R'' = n-C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>CO-  
 (4) R' = R'' =  CH<sub>3</sub>-  
 (5) R' = n-C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>CO-  
 R'' = n-C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>CO-

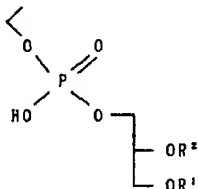


化合物 (6)  $R = n-C_{10}H_{21}-$

(7)  $R = n-C_{20}H_{41}-$

(8)  $R =$    $CH_2-$

Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro



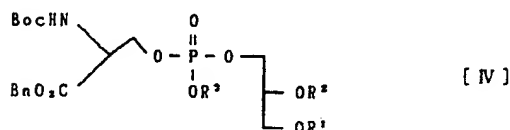
化合物 (9)  $R^1 = R^2 = n-C_{14}H_{29}-$

(10)  $R^1 = R^2 = n-C_{17}H_{35}CO-$

(式中  $R^1$  及び  $R^2$  は前記定義のとおりである。)

ただしこの工程は、一般式 [I] において B が炭素数 8 ~ 24 の直鎖または分岐アルキル基であるペプチド誘導体合成の際には必要なく、相当する直鎖または分岐アルコールをそのまま用いればよい。

(2) リン酸エステル化による保護ホスファチジルセリン誘導体 [IV] の合成。



ここで  $R^2$  はリン酸の保護基を表わす。

(3) 式 [IV] の化合物の N 及び C 末端側への保護アミノ酸の逐次縮合

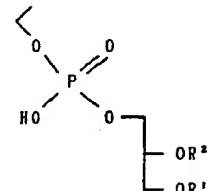
(4) 保護基の除去

<方法 B>

(1) 式 [III] で表わされるジアルキル (ジアシ

#### 特開平4-164095 (4)

Arg-Gly-Asp-Ser-Arg-Gly-Asp-Ser-



化合物 (11)  $R^1 = R^2 = n-C_{14}H_{29}-$

(12)  $R^1 = R^2 = n-C_{17}H_{35}CO-$

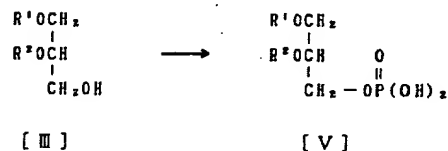
次に本発明の化合物の合成法について説明する。本発明の化合物は基本的に以下の 2 種類の方法により合成することができる。

<方法 A>

(1) 式 [III] で表わされるジアルキル (ジアシル) グリセロールの合成



ル) グリセロールの、式 [V] で表わされるリン酸モノエステルへの変換。



ただし一般式 [I] において、B が炭素数 8 ~ 24 の直鎖または分岐アルキル基であるペプチド誘導体合成の際には、相当する直鎖または分岐アルコールをリン酸モノエステルに変換すればよい。

(2) 式 [VI] で表わされるアミノ酸配列を必須構成単位として含有するオリゴペプチドの保護体の合成。

([X]-Arg-Gly-Asp-Ser-[Y])<sub>n</sub> [VI]

(式中、[ ], X, Y 及び n は前記定義のとおりである。)

ただしホスホジエステル結合を形成するアミノ

酸残基は、側鎖水酸基を無保護で合成する。

(3) 式〔V〕で表わされるリン酸モノエステルと、式〔VI〕で表わされる保護ペプチドの、縮合剤を用いた縮合反応。

#### (4) 保護基の除去

以下、各段階について具体的に説明する。

式〔III〕で表わされるジアルキル（ジアシル）グリセロールは、公知の方法例えばBiochemistry, 2, 394 (1963)に記載の方法により合成することができ、また市販もされている。

式〔IV〕で表わされる保護ホスファチジルセリン誘導体は、式〔VII〕で表わされる2官能性リン酸化剤を用い、まず式〔III〕で表わされる化合物、ついで式〔VI〕で表わされるセリン誘導体を塩基の存在下反応させて合成することができる。



ここでR<sup>2</sup>はリン酸の保護基を表わす。リン酸の

保護基とは通常の核酸、リン脂質合成において用いられる既知のものなら何でもよく、例えば、フェニル基、o-クロロフェニル基、メチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリブromoエチル基、2-シアノエチル基、アリル基、シクロプロピルメチル基等のなかから、目的とする化合物の性質、脱保護条件を考慮して適宜選択される。ただし試薬の入手の容易さを考慮するとフェニル基、メチル基等が好ましい。

保護アミノ酸を逐次縮合する方法としては、公知の方法、例えば泉屋信夫ら編「ペプチド合成の基礎と実験」（丸善）に記載の方法が有効である。縮合反応には種々の方法が知られているが、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとDCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）を用いるDCC-Additive法が最も良い結果を与える。

保護基の除去の条件は、用いている保護基の種類に依存する。通常用いられる方法は、加水素分解、トリフルオロ酢酸処理、HF処理、トリフルオロメタンスルホン酸-チオアニソール混合系等

であるが、保護基の種類によってはさらにさまざまな方法が可能である。

式〔V〕で表わされるリン酸モノエステルは、式〔III〕で表わされるジアルキル（ジアシル）グリセロールを（PhO）<sub>2</sub>POCℓと反応させた後、生成するホスホトリエステルを加水素分解することにより得ることができる。

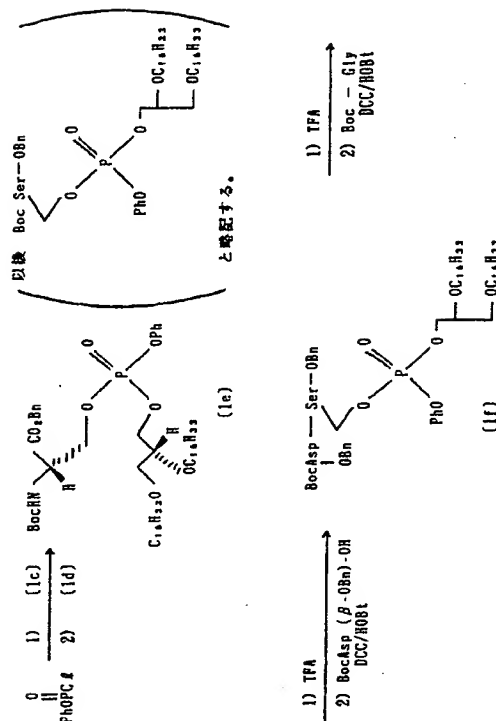
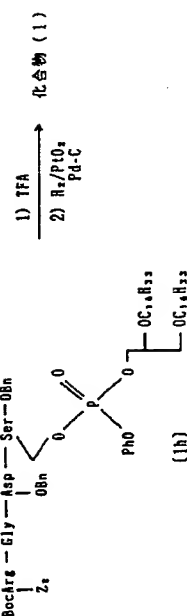
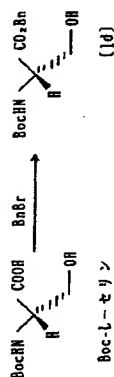
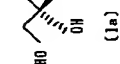
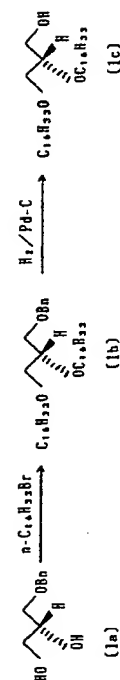
式〔VI〕で表わされるオリゴペプチドの保護体の合成法としては、公知の方法、例えば泉屋信夫ら編「ペプチド合成の基礎と実験」（丸善）に記載の方法が有効である。アミノ酸残基を順次縮合しても、フラグメント縮合を行ってもよいが、フラグメント縮合を行う場合は酸成分のC末端側をGly残基とするのが望ましい。

式〔V〕で表わされるリン酸モノエステルと式〔VI〕で表わされる保護ペプチドの縮合反応としては、アルキルベンゼンスルホニルクロリド類を用いる方法が有効である。特によく用いられる試薬としてはトリメチルベンゼンスルホニルクロリド、イソプロピルベンゼンスルホニルクロリドの

ようなかさ高い置換基を持つものが挙げられる。

以下に本発明の化合物(I)の合成例を記す。化合物(I)は以下の合成経路により合成した。親水部、疎水部の構造の異なる他の化合物の合成方法も、基本的な方法は同じである。なおアミノ酸、各種保護基、試薬、溶媒は通常用いられる略号を用いて表わした。

Bn: ベンジル基、Boc: t-ブトキシカルボニル基、Ph: フェニル基、ROBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、TFA: トリフルオロ酢酸、Z: ベンジルオキシカルボニル基。



# 実施例1. 化合物(1)の合成

## (1c)の合成

文献〔シンセシス (Synthesis) 53 (1985)〕記載の方法により調製した(1a) 120gをトルエン300mlに溶かし、この溶液に粉末水酸化カリウム16.0gと臭化n-ヘキサデシル82gを加え、反応混合物を8時間加熱還流した。反応液を室温になるまで放冷したのちヘキサン400mlで希釈した。水200mlで2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して無色油状物を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 ヘキサン/酢酸エチル=40/1)で精製し、(1b)を4.12g(収率95.5%)得た。物性値は文献〔バイオケミストリー (Biochemistry) 2, 394 (1963)〕記載のそれと一致した。

得られた(1b)を酢酸エチル250mlに溶解し、10%パラジウム-炭素1.5gを加えて、反応混合物を水素雰囲気下8時間反応させた。不溶性物質をセライト濾過して除き、セライト層を酢酸エ

チルで洗浄した。濾液、洗液をあわせて減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して〔1c〕を無色結晶として得た。物性値は文献〔バイオケミストリー (Biochemistry) 2, 394 (1963)〕記載のそれと一致した。

#### 〔1d〕の合成

文献〔シンセシス (Synthesis) 961 (1979)〕記載の方法に従い、(S)-N-ヒートキシカルボニルセリンと臭化ベンジルから80%の収率で得た。

#### 〔1e〕の合成

フェニルホスホロジクロリデート( $\text{PhOPCl}_2$ , 2.74 g)の乾燥テトラヒドロフラン溶液に、〔1c〕(5.4 g)とN-メチルイミダゾール(1.07 g)の乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)溶液を20分かけて加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌したのち、〔1d〕(2.95 g)とN-メチルイミダゾール(1.07 g)の乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)溶液を10分かけて加え、室温に14時間放置した。反応液を水100 mlにあげ、

クロロホルム100 mlにて4回抽出した。有機層をあわせて水150 mlで1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して無色油状物を得た。このものをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン/酢酸エチル=20/1~8/1)で精製し、〔1e〕を無色ロウ状物質として5.48 g(収率56.3%)得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 3260(m), 2930(s), 1745(s), 1705(s), 1600(m), 1030(s)  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS 974 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 〔1f〕の合成

〔1e〕(3.03 g)の塩化メチレン(15 ml)溶液にトリフルオロ酢酸15 mlを加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を留去したのち残渣をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して無色ロウ状物質としてアミン体を得た。

得られたアミン体と、Boc-アスパラギン酸B

ーベンジルエステル(1.22 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(480 mg)を塩化メチレン(15 ml)とDMF(15 ml)の混合溶媒に溶かし、氷冷しながらDCC(780 mg)を加えた。反応混合物を氷冷下2時間、さらに室温まで昇温しながら18時間攪拌の後、精製した沈殿をセライト濾過して除き、セライト層を酢酸エチルで洗浄した。有機層をあわせて水、5%炭酸ナトリウム溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン/酢酸エチル=8/1~4/1)で精製し、〔1f〕を無色ロウ状物質として2.2 g(収率59.5%)得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 3350(m), 1745(s), 1710(s), 1680(s), 1600(m), 1495(s), 1250(s), 1030(s)  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS 1201 [(M+Na)<sup>+</sup>]

#### 〔1g〕の合成

〔1f〕(1.70 g)の塩化メチレン(10 ml)

溶液にトリフルオロ酢酸10 mlを加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を留去したのち残渣をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して無色ロウ状物質としてアミン体を得た。

得られたアミン体と、Boc-グリシン(300 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(265 mg)を塩化メチレン(10 ml)とDMF(10 ml)の混合溶媒に溶かし、氷冷しながらDCC(360 mg)を加えた。反応混合物を氷冷下2時間、さらに室温まで昇温しながら22時間攪拌の後、精製した沈殿をセライト濾過して除き、セライト層を酢酸エチルで洗浄した。有機層をあわせて水、5%炭酸ナトリウム溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン/酢酸エチル=8/1~1/1)で精製し、〔1g〕を無色ロウ状物質として1.52 g(収率77.9%)



特開平4-164095 (8)

得た。

IR  $\nu_{max}$  (Nujol) 3370(m), 1745(s), 1715(s), 1680(s), 1605(m), 1500(s), 1250(s), 1175(s), 1035(s)  $cm^{-1}$

FAB-MS 1258 [(M+Na)<sup>+</sup>]

(1h) の合成

(1g) (1.10 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 10 ml を加え、反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を留去したのち残渣をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して無色ロウ状物質としてアミン体を得た。

得られたアミン体と、Boc- $\alpha$ -アルギニン(Z<sub>2</sub>) (540 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (153 mg) を塩化メチレン (10 ml) と DMF (10 ml) の混合溶媒に溶かし、氷冷しながら DCC (206 mg) を加えた。反応混合物を氷冷下 2 時間、さらに室温まで昇温しながら 22 時間攪拌の後、精製した沈殿をセライト濾過して

除き、セライト層を酢酸エチルで洗浄した。有機層をあわせて水、5%炭酸ナトリウム溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液 ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1) で精製し、(1g) を淡黄色ロウ状物質として 1.32 g (収率 80%) 得た。

IR  $\nu_{max}$  (Nujol) 3400(m), 3080(w), 3030(w), 1745(s), 1720(s), 1680(s), 1600(s), 1500(s), 1230(s), 1155(s), 1030(s), 740(s), 690(m)  $cm^{-1}$

FAB-MS 1682 [(M+Na)<sup>+</sup>]

アミノ酸分析: Arg 1.03 Gly 0.96 Asp 1.00 Ser 0.84

化合物 (1) の合成

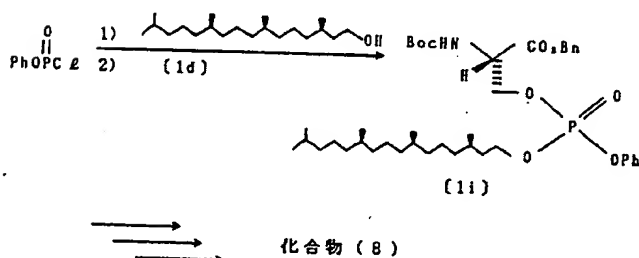
(1h) (1.2 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 10 ml を加え、反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を留去したのち残渣を酢酸エチル (10 ml) と酢酸

(15 ml) に溶かし、酸化白金 250 mg を加えて反応混合物を水素雰囲気下 90 時間激しく攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過して除き、残渣をクロロホルムで洗浄した。有機層を合わせて減圧濃縮し、粗生成物を得た。このものはセフデックス LH-20 のカラムを通して精製し、目的物を白色粉末として 560 mg (75%) 得た。

FAB-MS 1058 [(M+Na)<sup>+</sup>]

アミノ酸分析: Arg 0.96 Gly 1.06 Asp 0.98 Ser 0.82

実施例 2 化合物 (8) の合成



実施例 1、(1e) の合成法に準じ、(1c) の代りにフィクニオールを用いて反応を行うことにより、48%の収率で (1i) を得た。

IR  $\nu_{max}$  (Nujol) 3320(m), 3060(w), 1745(s), 1720(s), 1600(m), 1495(m), 1155(s), 1035(s), 745(s), 690(m)  $cm^{-1}$

FAB-MS 753 [(M+Na)<sup>+</sup>]

以下実施例 1 の方法に従い、(1i) の N 末端側に順次保護アミノ酸を縮合、最後に保護基を除去することにより、340 mg の化合物 (8) を無色粉末として得ることができた。

FAB-MS 816 [(M+Na)<sup>+</sup>]

アミノ酸分析: Arg 1.04 Gly 1.01 Asp 0.94 Ser 0.83

以上、実施例 1、2 に記載の方法を基本として、疎水部 B、縮合する保護アミノ酸の種類を変えることにより、化合物 (2)~(7)、(9)~(12) のものも合成した。

それらの物性値を以下に示す。

## 化合物(2)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 918

## アミノ酸分析:

Arg 1.04 Gly 0.96 Asp 1.01 Ser 0.81

## 化合物(3)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 1198

## アミノ酸分析:

Arg 0.92 Gly 1.07 Asp 1.10 Ser 0.83

## 化合物(4)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 1170

## アミノ酸分析:

Arg 0.99 Gly 0.98 Asp 1.07 Ser 0.79

## 化合物(5)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 1114

## アミノ酸分析:

Arg 1.07 Gly 0.91 Asp 1.03 Ser 0.85

## 化合物(6)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> = 654

## アミノ酸分析:

Arg 1.07 Gly 0.93 Asp 1.10 Ser 0.82

## アミノ酸分析:

Arg 1.04 Gly 0.98 Asp 1.08 Ser 0.80

## 化合物(12)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 1613

## アミノ酸分析:

Arg 0.92 Gly 1.03 Asp 0.95 Ser 0.85

## (有用性)

本発明の化合物より形成されるリボソームは、その表面に存在する Arg-Gly-Asp-Ser ペプチドが、ガン細胞、血小板、あるいはリンパ球等の表面に存在するフィブロネクチンレセプターと結合できることを利用してガン転移抑制、血小板凝集抑制、あるいはリンパ球活性化の目的に使用することができる。また、内水相あるいは脂質二重膜層に各種抗ガン剤を保持させて、いわゆるガン細胞へのターゲッティング療法に用いることができる。

また本発明の化合物は両親媒であるので、気液界面に安定な単分子膜を形成する。これを適当な疎水性基板にすくいとり、Arg-Gly-Asp-Ser

## 化合物(7)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 816

## アミノ酸分析:

Arg 0.92 Gly 1.03 Asp 1.00 Ser 0.80

## 化合物(8)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 816

## アミノ酸分析:

Arg 1.12 Gly 1.05 Asp 0.98 Ser 0.77

## 化合物(9)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 1156

## アミノ酸分析:

Arg 1.08 Gly 2.13 Asp 0.99 Ser 0.77

Pro 1.08

## 化合物(10)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 1296

## アミノ酸分析:

Arg 0.98 Gly 2.07 Asp 1.04 Ser 0.81

Pro 1.11

## 化合物(11)

FAB-MS (M+Na)<sup>+</sup> = 1473

が高密度に存在する基板を作製することができる。これは細胞接着用素材等に利用が可能である。